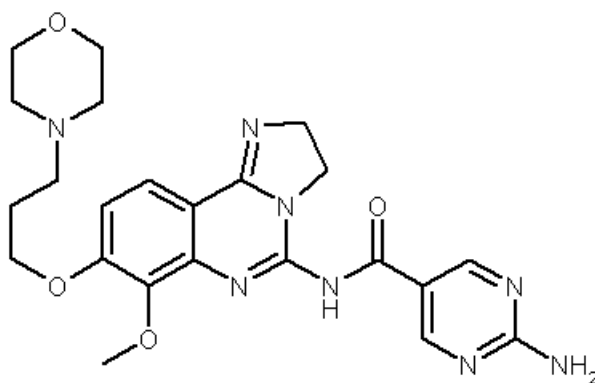


SÍNTESIS DE COPANLISIB Y SU SAL DICLORHIDRATO

CAMPO DE LA INVENCIÓN

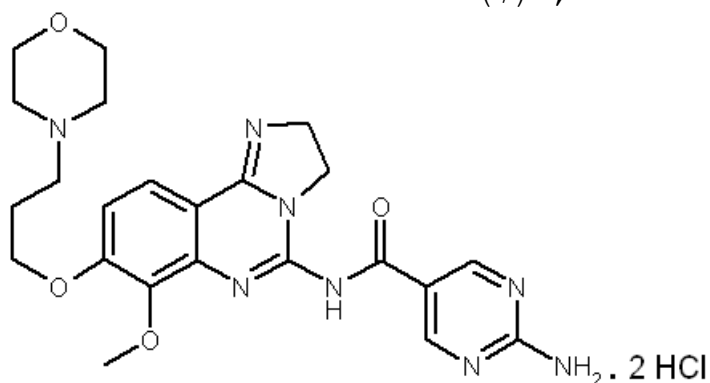
La presente invención se relaciona con un nuevo método para preparar 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (7) y diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (8), y con nuevos compuestos intermediarios, y con el uso de dichos nuevos compuestos intermediarios para la preparación de dichos 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (7) y diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (8):



2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida,

COPANLISIB,

(7) ;



diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo-[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida,
(8).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

La 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (7), (que en adelante se menciona como „copanlisib“), es un agente anticancerígeno patentado con un nuevo mecanismo de acción, que inhibe las fosfatidilinositol-3-quinasas de Clase I (PI3Ks). Esta clase de quinasas es un blanco atractivo dado que las PI3Ks cumplen una función central en la transducción de señales celulares de receptores de superficie para la supervivencia y proliferación. El copanlisib exhibe un amplio espectro de actividad contra tumores de múltiples tipos histológicos, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Es posible sintetizar copanlisib de acuerdo con los métodos provistos en la solicitud de patente internacional PCT/EP2003/010377, publicada como WO 04/029055 A1 el 8 de abril de 2004 (que se incorpora a la presente en su totalidad a modo de referencia), en las páginas 26 *et seq.*

El Copanlisib está publicado en la solicitud de patente internacional PCT/US2007/024985, publicada como WO 2008/070150 A1 el 12 de junio de 2008 (que se incorpora a la presente en su totalidad a modo de referencia), como el compuesto del Ejemplo 13: 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida.

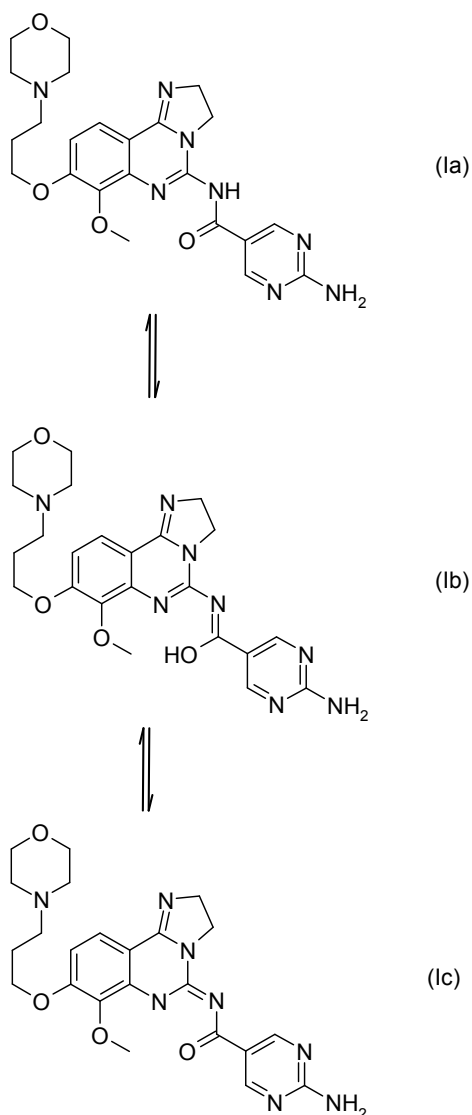
El Copanlisib puede sintetizarse de acuerdo con los métodos provistos en WO 2008/070150, páginas 9 *et seq.*, y en las páginas 42 *et seq.* Los datos de ensayos biológicos para dicho compuesto de fórmula (I) se proveen en WO 2008/070150 en las páginas 101 a 107.

diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimid-azo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida (8) (que en adelante se menciona como „diclorhidrato de copanlisib“) está publicado en la solicitud de patente internacional PCT/EP2012/055600, publicada como WO 2012/136553 el 11

de octubre de 2012 (que se incorpora a la presente en su totalidad a modo de referencia), como el compuesto de los Ejemplos 1 y 2: diclorhidrato de 2-amino-N-[7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-il]pirimidin-5-carboxamida: puede sintetizarse de acuerdo con los métodos provistos en dichos Ejemplos 1 y 2.

El Copanlisib puede existir en una o más formas tautoméricas: los tautómeros, a veces mencionados como tautómeros de desplazamiento protónico, son dos o más compuestos que se relacionan por la migración de un átomo de hidrógeno acompañado por la migración de uno o más enlaces simples y uno o más enlaces dobles adyacentes.

El Copanlisib por ejemplo puede existir en la forma tautomérica (Ia), la forma tautomérica (Ib), o la forma tautomérica (Ic), o puede existir como una mezcla de cualesquiera de estas formas, como se ilustra a continuación. Todas dichas formas tautoméricas están incluidas dentro del alcance de la presente invención.



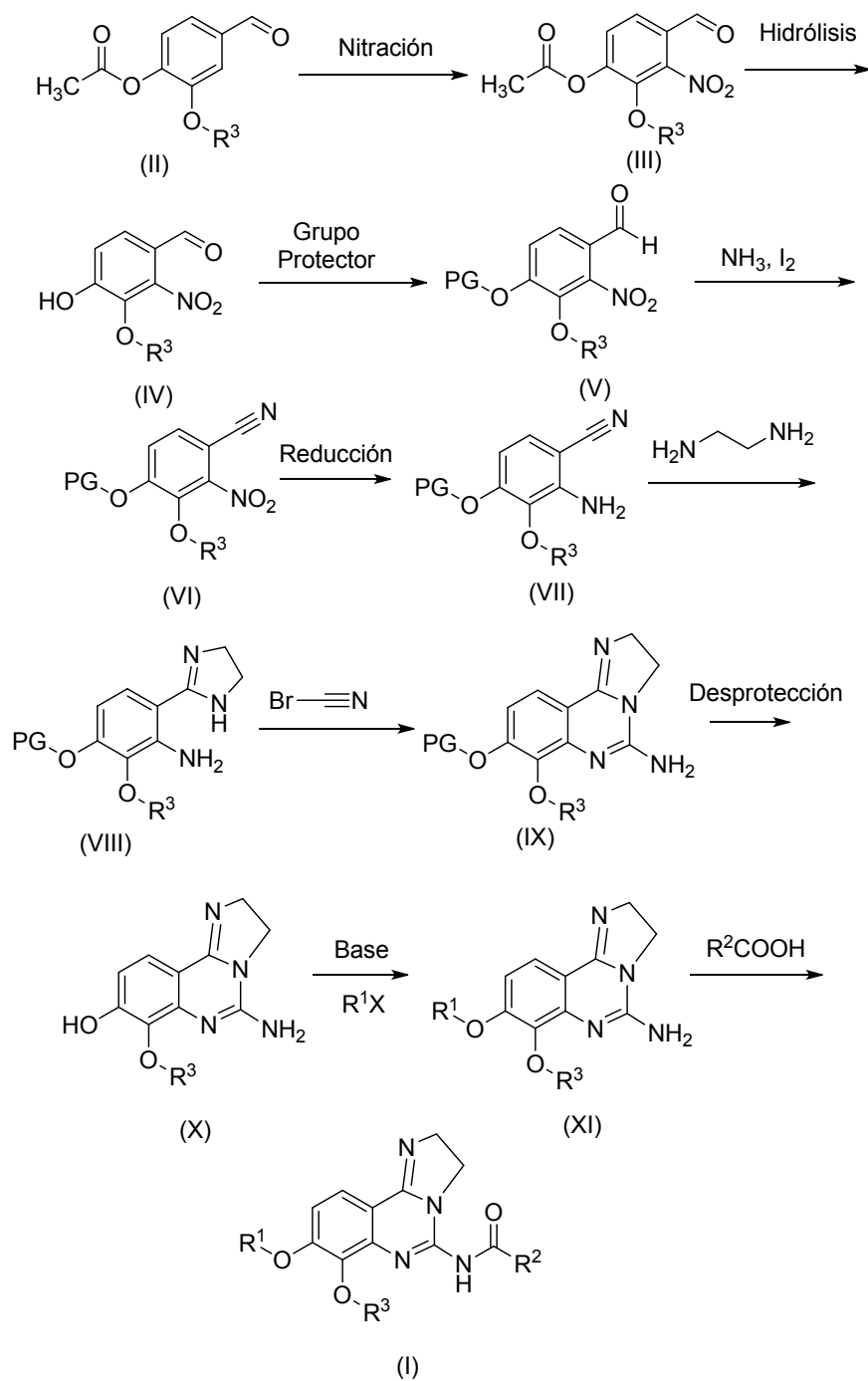
El Copanlisib puede existir como un solvato: un solvato en el contexto de esta invención es un complejo de un solvente y copanlisib en estado sólido. Los ejemplos de solvatos incluyen, sin que esto constituya limitación alguna, complejos de copanlisib con etanol o metanol.

El copanlisib puede existir como un hidrato: los hidratos son una forma específica de solvato donde el

solvente es agua.

Como se menciona precedentemente, el copanlisib se describe, en WO 2008/070150, en las páginas 9 *et seq.*, y puede sintetizarse de acuerdo con los métodos provistos en la misma en las páginas 42 *et seq.*, viz.:

Esquema de Reacción 1:

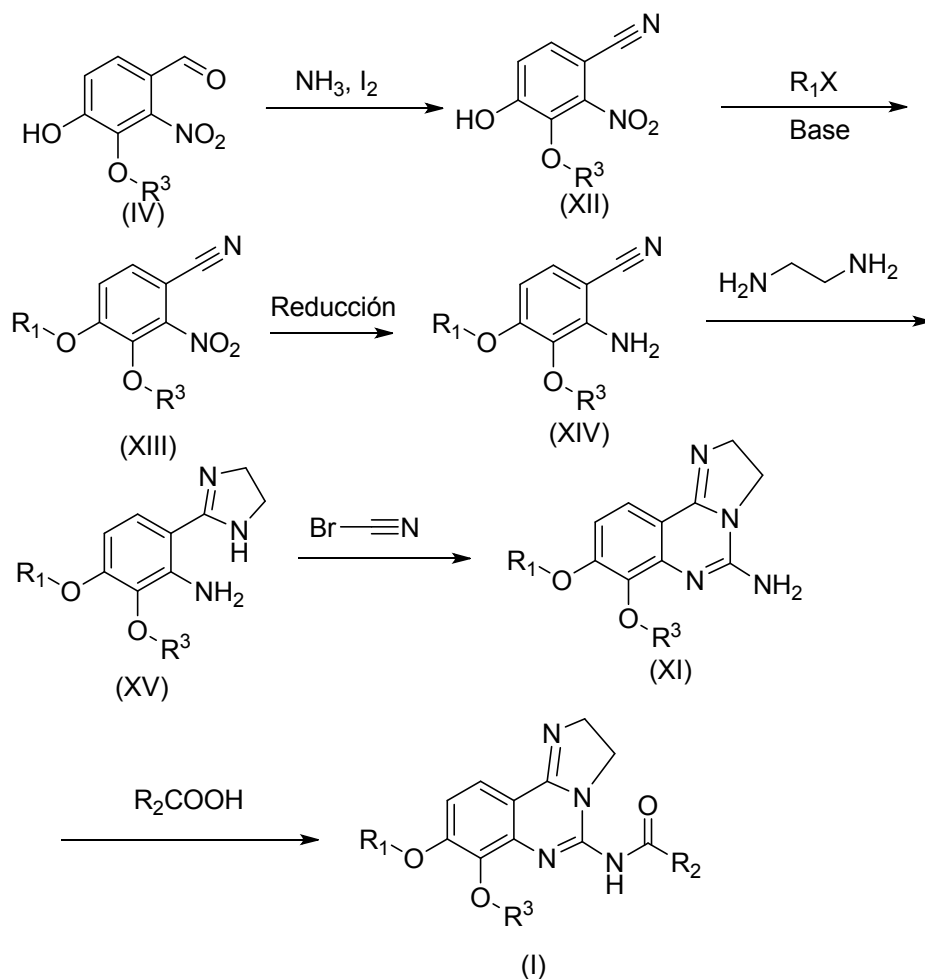


En el Esquema de Reacción 1, acetato de vainillina puede convertirse al intermediario (III) bajo condiciones de nitración como por ejemplo ácido nítrico fumante puro o ácido nítrico en presencia de otro ácido

fuerte como por ejemplo ácido sulfúrico. La hidrólisis del acetato en el intermediario (III) se realizaría en presencia de bases como por ejemplo hidróxido de sodio, hidróxido de litio, o hidróxido de potasio en un solvente prótico como por ejemplo metanol. La protección del intermediario (IV) para generar compuestos de fórmula (V) puede llevarse a cabo por medio de métodos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). La conversión de compuestos de fórmula (V) a aquellos de fórmula (VI) puede realizarse usando amoníaco en presencia de yodo en un solvente aprótico como por ejemplo THF o dioxano. La reducción del grupo nitro en la fórmula (VI) puede llevarse a cabo usando hierro en ácido acético o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de compuestos de fórmula (VII) a la imidazolina de fórmula (VIII) preferiblemente se realiza usando etilendiamina en presencia de un catalizador como por ejemplo azufre elemental con calentamiento. La ciclización de compuestos de fórmula (VIII) para dar aquellos de fórmula (IX) se realiza usando bromuro de cianógeno en presencia de una base amina como por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina en un solvente

halogenado como por ejemplo DCM o dicloroetano. La eliminación del grupo protector en la fórmula (IX) dependerá del grupo seleccionado y puede llevarse a cabo por medio de métodos estándar (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999). La alquilación del fenol en la fórmula (X) puede realizarse usando una base como por ejemplo carbonato de cesio, hidruro de sodio, o t-butóxido de potasio en un solvente aprótico polar como por ejemplo DMF o DMSO introduciendo una cadena lateral que tenga un grupo saliente apropiado como por ejemplo un haluro o un grupo sulfonato. Finalmente, las amidas de fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados como por ejemplo cloruros y anhídridos de ácido o de manera alternativa usando ácido carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados como por ejemplo PYBOP, DCC, o EDCI en solventes apróticos polares.

Esquema de Reacción 2:



En el Esquema de Reacción 2, un compuesto de fórmula (IV), preparado como se describe precedentemente, puede convertirse a una estructura de fórmula (XII) usando amoníaco en presencia de iodo en un solvente aprótico como por ejemplo THF o dioxano. La alquilación del fenol en la fórmula (XII) puede realizarse usando una base como por ejemplo carbonato de cesio, hidruro de sodio, o t-butóxido de potasio en un solvente aprótico polar como por ejemplo DMF o DMSO introduciendo una cadena lateral que tenga un grupo saliente apropiado como por ejemplo un haluro o un grupo sulfonato. La

reducción del grupo nitro en la fórmula (XIII) puede llevarse a cabo usando hierro en ácido acético o gas hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio, platino o níquel adecuado. La conversión de compuestos de fórmula (XIV) a la imidazolina de fórmula (XV) preferiblemente se realiza usando etilendiamina en presencia de un catalizador como por ejemplo azufre elemental con calentamiento. La ciclización de compuestos de fórmula (XV) para dar aquellos de fórmula (XVI) se realiza usando bromuro de cianógeno en presencia de una base amina como por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, o piridina en un solvente halogenado como por ejemplo DCM o dicloroetano. Finalmente, las amidas de fórmula (I) pueden formarse usando ésteres activados como por ejemplo cloruros y anhídridos de ácido o de manera alternativa usando ácido carboxílicos y agentes de acoplamiento apropiados como por ejemplo PYBOP, DCC, o EDCI en solventes apróticos polares.

Las dos rutas sintéticas conocidas, los Esquemas de Reacción 1 y 2, *supra*, padecen de diversas desventajas que generan problemas especialmente a escalas mayores:

- La nitración por lotes de una molécula que es susceptible a la oxidación es problemática para el aumento de escala por razones de seguridad. Por

este motivo, se ha desarrollado un proceso continuo por tecnología de microrreacción, como se ejemplifica en el Ejemplo 1 (*vide infra*).

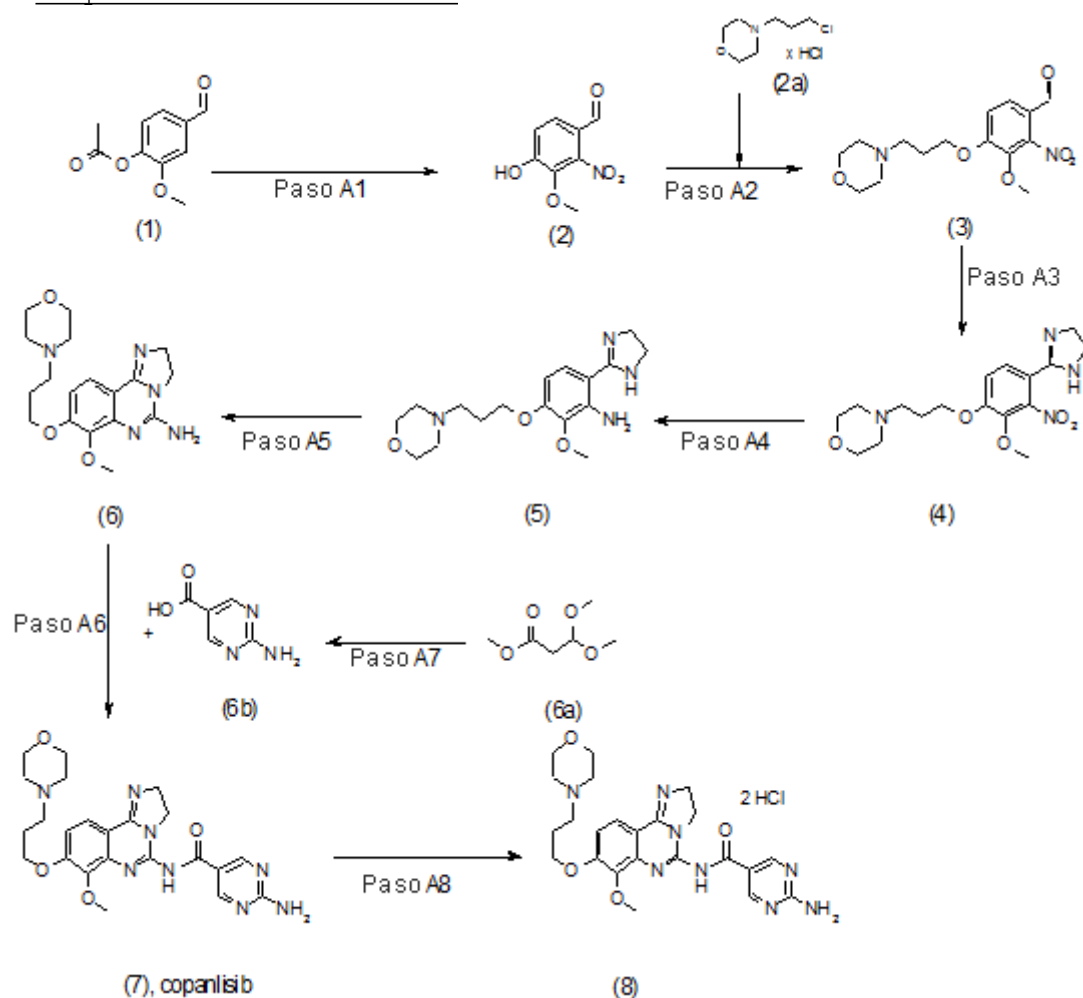
- La conversión del grupo aldehído a un nitrilo con amoníaco y iodo como reactivos es peligrosa dado que el amoníaco y el iodo pueden formar triioduro de nitrógeno, una sustancia explosiva altamente sensible.
- La ciclización con etilendiamina para dar el anillo imidazolina requiere azufre. Dado que el azufre es presenta gran dificultad en los procesos de limpieza de sistemas técnicos con reactores y tuberías fijos, esta reacción de ciclización no es adecuada para el aumento de escala.
- La reducción del grupo nitro a la amina correspondiente a mayor escala es dificultosa con hierro y ácido. Las reducciones catalíticas estándar usualmente sufren reacciones secundarias, por ejemplo apertura del anillo imidazolina, que reduce significativamente el rendimiento.

Por lo tanto era deseable diseñar una nueva síntesis que evitara estas desventajas y fuera adecuada para una escala de producción y una escala industrial.

De manera sorprendente, se ha descubierto que los compuestos del siguiente tipo de estructura, en

particular el copanlisib, pueden sintetizarse de acuerdo con el siguiente esquema, véase Esquema de Reacción 3, *infra*, constituyendo la base de la presente invención:

Esquema de Reacción 3:



En primer lugar, la síntesis de la presente invención, como se ilustra en el Esquema de Reacción 3, *supra*, no requiere química de protección, lo cual en general reduce la cantidad de pasos químicos necesarios en al menos 2 pasos (protección y desprotección). Por

supuesto que de ser necesario o deseado diversos tipos de química de protección son sompatibles con la nueva síntesis (Greene, T.W.; Wuts, P.G.M.; *Protective Groups in Organic Synthesis*; Wiley & Sons: New York, 1999).

Más particularmente, se proveen *infra* las siguientes ventajas en los pasos específicos de la síntesis de la presente invención, como se ilustra en el Esquema de Reacción 3, *supra*:

- Paso A1: La reacción de nitración se realiza en un sistema microrreactor, por lo que la reacción exotérmica se controla fácilmente y no existe riesgo de reacción descontrolada. Pueden prepararse fácilmente cantidades en kilogramos de 2-nitrovainillina en días o algunas semanas. El material aislado contiene el regioisómeros no deseado 6-nitrovainillina en cantidades similares que el material producido por la nitración en lotes.
- Paso A2: Alquilación simple mediada por una base como carbonato de potasio, alto rendimiento.
- Paso A3: Conversión directa del aldehído a la imidazolina en una reacción de ciclización en un solo recipiente y oxidación con etilendiamina y N-bromosuccinimida (abreviada en la presente como "NBS"). Esta nueva secuencia resuelve dos

problemas, dado que evita:

- a) el uso de amoníaco/iodo para la conversión del aldehído al nitrilo (razones de seguridad), y
- b) el uso de azufre durante la síntesis de imidazolina (problema de aumento de escala).

El Paso A3 no presenta problemas de seguridad, y resulta sencillo para el aumento de escala.

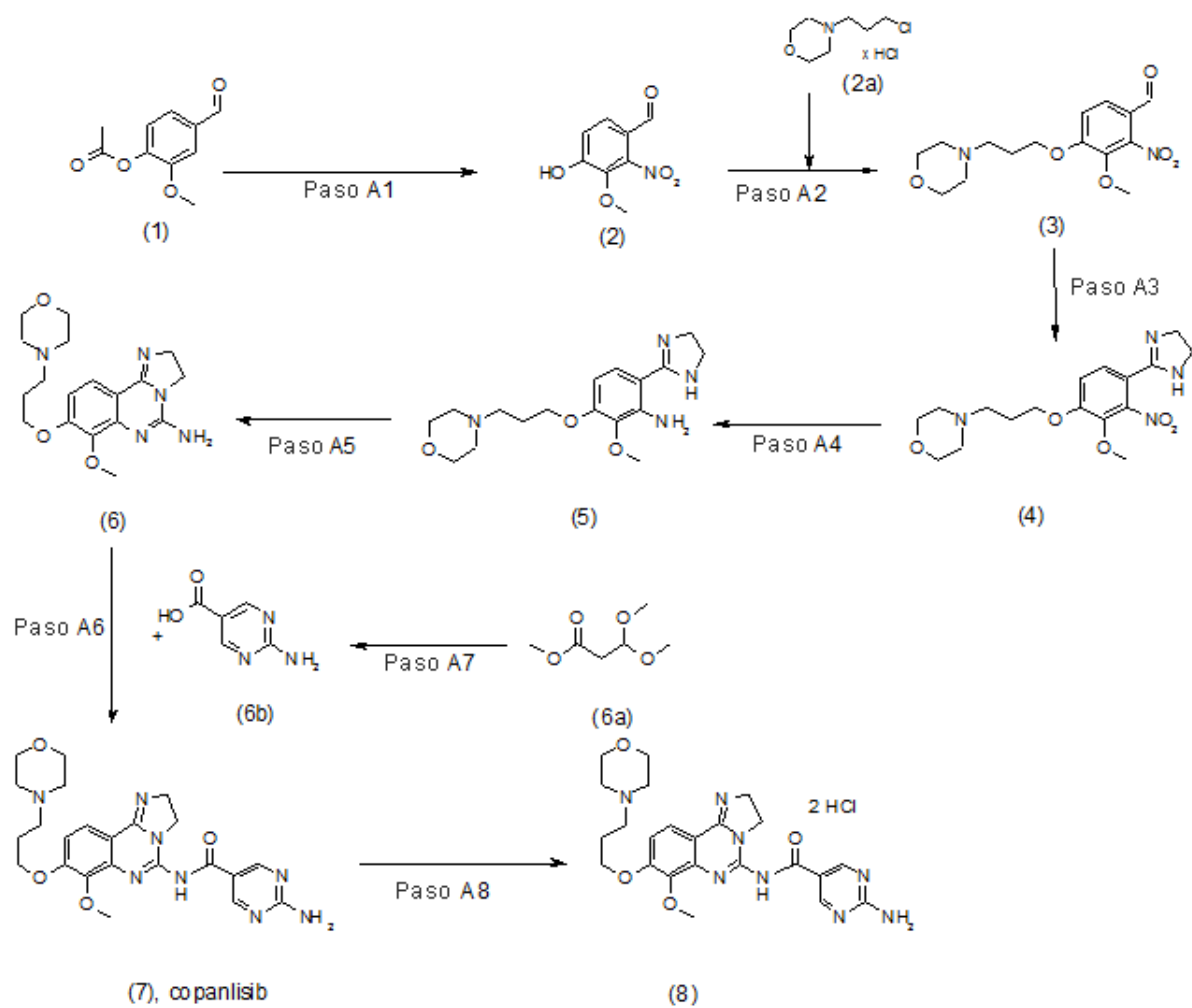
- Paso A4: Reducción con hidrógeno y un catalizador preparado especialmente. Consiste en paladio y hierro sobre carbón. El hierro elemental es esencial, se evitan las reacciones secundarias.
- Paso A5: Sin cambios en el reactivo. La cristalización del producto crudo con por ejemplo isopropanol mejora significativamente la calidad del producto aislado (en comparación con el procedimiento sintético descrito en WO 2008/070150 página 85) al eliminar el subproducto bromhidrato de trietilamina.
- Paso A6: Se usa clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida (abreviada en la presente como "EDCI") como agente de acoplamiento.
- Paso A7: Ventajas en comparación con la síntesis

descrita en WO 2008/070150 (página 59, intermediario B): sustitución de hidruro de sodio por metóxido de sodio para la reacción de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo con formiato de metilo, procedimiento en un solo recipiente a partir de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo hasta ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico crudo, por lo tanto no es necesario aislar el intermediario higroscópico sal de sodio de 3,3-dimetoxi-2-metoxycarbonilpropen-1-ol, y fácil purificación del ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico crudo por medio de la sal diciclohexilamina.

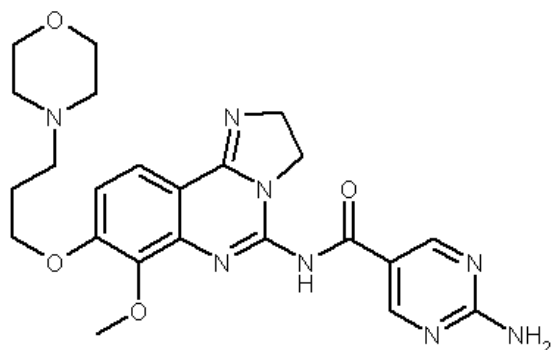
- Paso A8: Fácil purificación de copanlisib por medio del diclorhidrato (el diclorhidrato es el producto final).

Por lo tanto, en un primer aspecto, la presente invención se relaciona con un método para preparar copanlisib (7) por medio de los siguientes pasos mostrados en el Esquema de Reacción 3, *infra*:

Esquema de Reacción 3:



En una forma de realización del primer aspecto, la presente invención se relaciona con un método para preparar copanlisib (7):

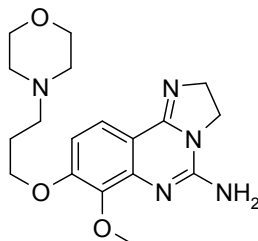


(7),

que comprende los siguientes pasos:

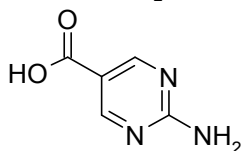
paso A6:

donde un compuesto de fórmula (6):



(6)

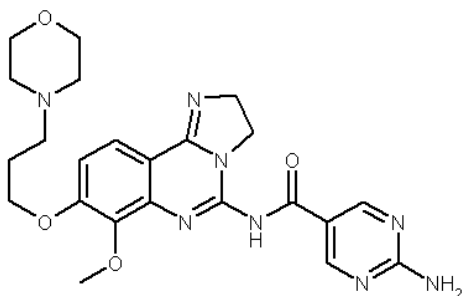
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6b):



(6b)

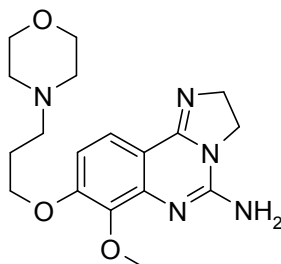
opcionalmente en presencia de un catalizador, como por ejemplo N,N-dimetil-4-aminopiridina, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, como por ejemplo clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo N,N-dimetilformamida,

dando así copanlisib (7):



(7) ;

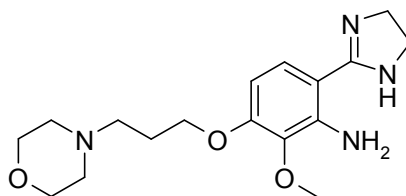
donde dicho compuesto de fórmula (6):



(6)

se prepara por medio del paso siguiente A5:

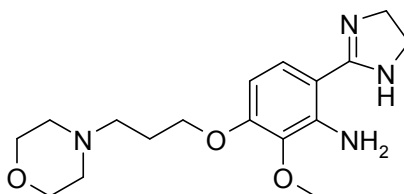
donde un compuesto de fórmula (5):



(5)

se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina, con un agente de anelación, como por ejemplo bromuro de cianógeno, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo diclorometano, dando así un compuesto de fórmula (6) ;

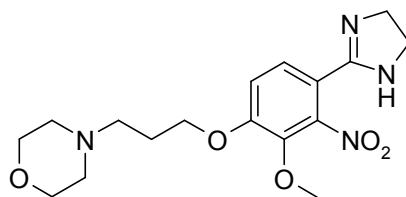
donde dicho compuesto de fórmula (5):



(5)

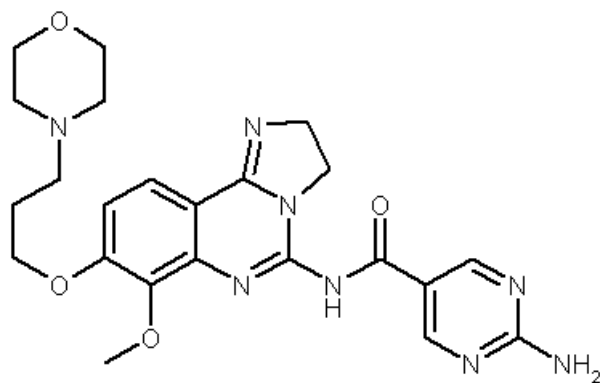
se prepara por medio del paso siguiente A4:

donde un compuesto de fórmula (4):



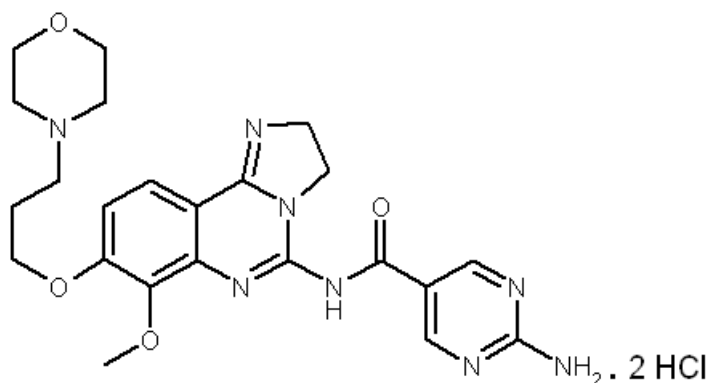
(4)

se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio 5%/hierro 1% sobre carbono que está humedecido con agua, en un solvente, como por ejemplo metanol, dando así un compuesto de fórmula (5), donde dicho copanlisib de fórmula (7):



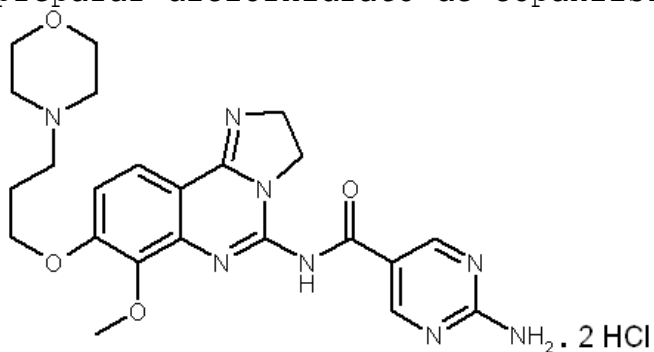
(7)

se convierte opcionalmente a diclorhidrato de copanlisib (8) haciéndose reaccionar con cloruro de hidrógeno, opcionalmente ácido clorhídrico, dando así diclorhidrato de copanlisib (8):



(8).

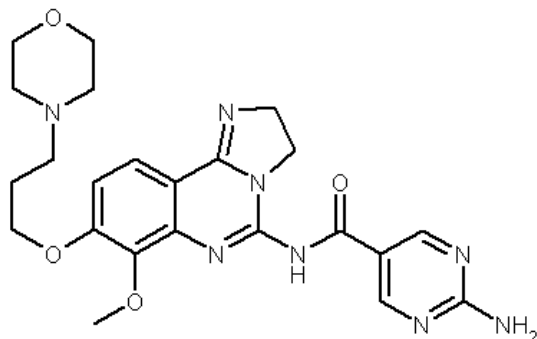
En una forma de realización del primer aspecto, la presente invención se relaciona con un método para preparar diclorhidrato de copanlisib (8):



(8),

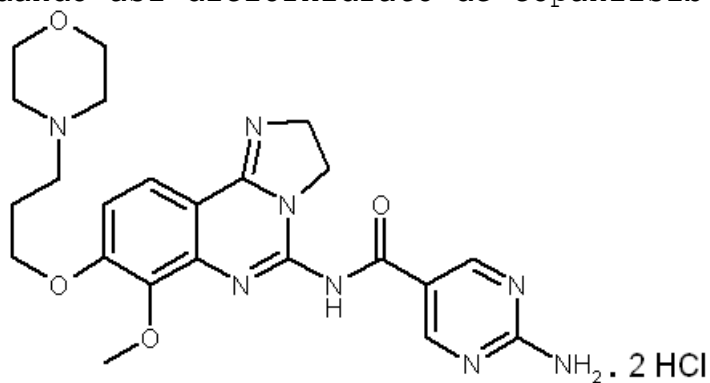
que comprende el paso siguiente A8:

donde copanlisib, de fórmula (7):



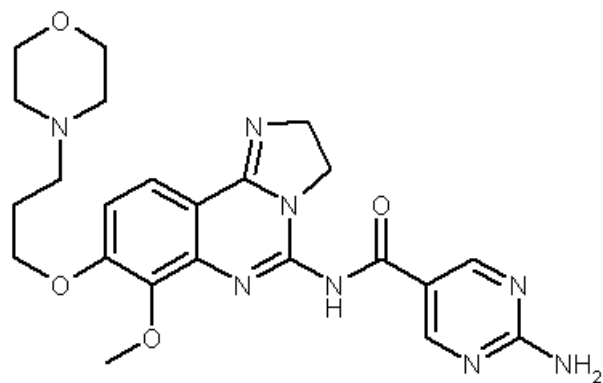
(7)

se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno,
opcionalmente ácido clorhídrico,
dando así diclorhidrato de copanlisib (8):



(8) .

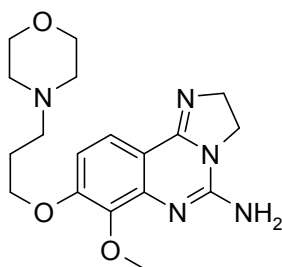
En una forma de realización del primer aspecto, la
presente invención se relaciona con un método para
preparar copanlisib (7):



(7) ,

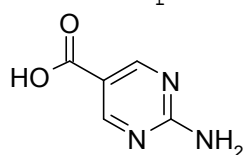
que comprende el paso siguiente A6:

donde un compuesto de fórmula (6):



(6)

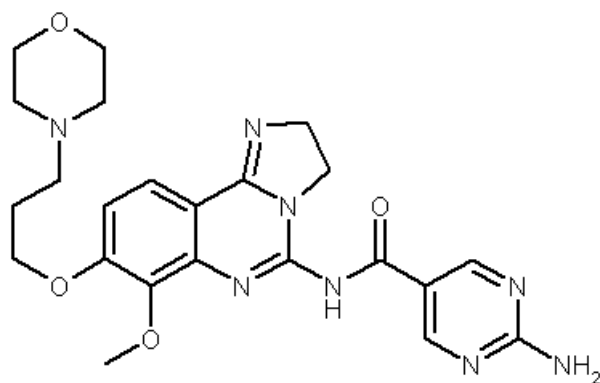
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6b):



(6b)

opcionalmente en presencia de un catalizador, como por ejemplo N,N-dimetil-4-aminopiridina, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, como por ejemplo clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo N,N-dimetilformamida,

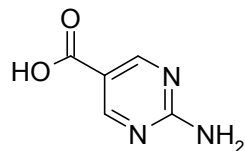
dando así copanlisib (7):



(7) .

En una forma de realización adicional del primer

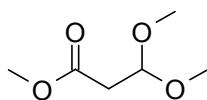
aspecto de la presente invención, el compuesto de fórmula (6b) mencionado precedentemente:



(6b)

se prepara por medio del paso siguiente A7:

donde un compuesto de fórmula (6a):



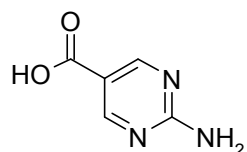
(6a)

- a) se hace reaccionar con una base, como por ejemplo metóxido de sodio, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo 1,4-dioxano, con calentamiento, como por ejemplo bajo reflujo, luego,
- b) después de enfriar, como por ejemplo a temperatura ambiente, se agrega formiato de metilo, luego
- c) se agrega clorhidrato de guanidina, luego se calienta, como por ejemplo bajo reflujo, luego,
- d) se agrega agua y una solución acuosa de una base, como por ejemplo hidróxido de sodio, luego se calienta, luego,
- e) se agrega una solución acuosa de un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico,
- f) se agrega una amina, como por ejemplo diciclohexilamina, y se filtra, luego

g) se agrega una solución acuosa de una base fuerte,
como por ejemplo hidróxido de sodio, luego

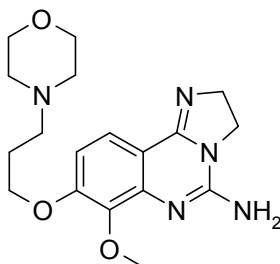
h) se agrega una solución acuosa de un ácido mineral,
como por ejemplo ácido clorhídrico

dando así un compuesto de fórmula (6b):



(6b).

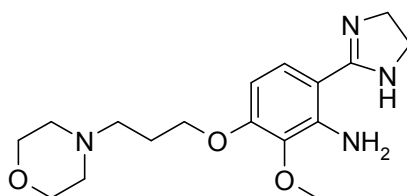
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto mencionado precedentemente de fórmula (6):



(6)

se prepara por medio del paso siguiente A5:

donde un compuesto de fórmula (5):

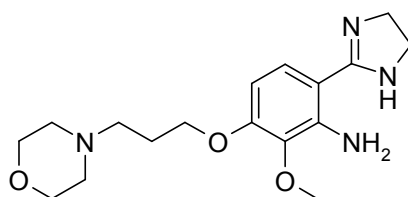


(5)

se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina, con un agente de

anelación, como por ejemplo bromuro de cianógeno, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo diclorometano, dando así un compuesto de fórmula (6).

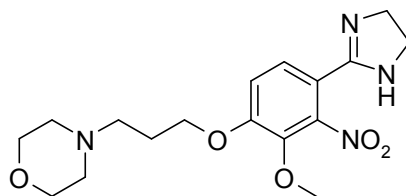
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto mencionado precedentemente de fórmula (5):



(5)

se prepara por medio del paso siguiente A4:

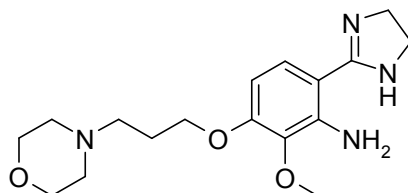
donde un compuesto de fórmula (4):



(4)

se hace reaccionar con un agente reductor, como por ejemplo hidrógeno, opcionalmente en presencia de un catalizador, como por ejemplo un catalizador bimetalico como por ejemplo paladio/hierro sobre carbono, particularmente paladio 5%/hierro 1% sobre carbono que está humedecido con agua, opcionalmente disuelto en un solvente o en suspensión en un solvente, como por ejemplo metanol, dando así un compuesto de fórmula (5).

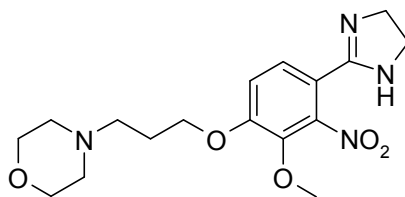
En una forma de realización particular del primer aspecto de la presente invención, el compuesto mencionado precedentemente de fórmula (5):



(5)

se prepara por medio del paso siguiente A4:

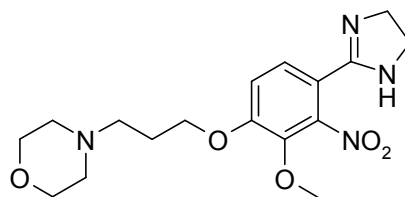
donde un compuesto de fórmula (4):



(4)

se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio 5%/hierro 1% sobre carbono que está humedecido con agua, en suspensión en un solvente, como por ejemplo metanol, dando así un compuesto de fórmula (5).

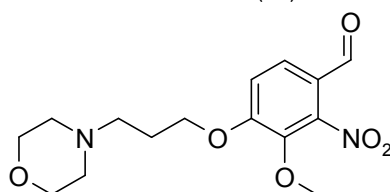
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto mencionado precedentemente de fórmula (4):



(4)

se prepara por medio del paso siguiente A3:

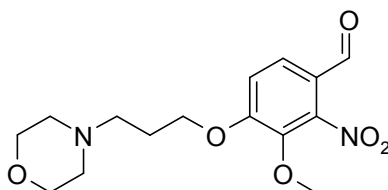
donde un compuesto de fórmula (3):



(3)

se hace reaccionar con etilendiamina, opcionalmente en presencia de N-bromosuccinimida, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo diclorometano, dando así un compuesto de fórmula (4).

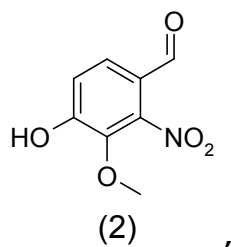
En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto mencionado precedentemente de fórmula (3):



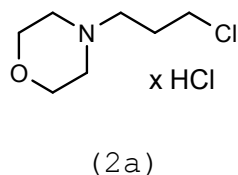
(3)

se prepara por medio del paso siguiente A2:

donde un compuesto de fórmula (2):

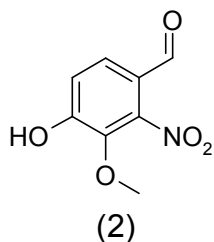


opcionalmente en un solvente, como por ejemplo acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo carbonato de potasio, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2a):

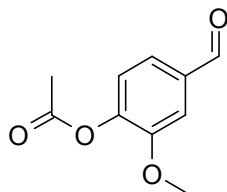


opcionalmente en un solvente, como por ejemplo acetonitrilo, opcionalmente con calentamiento, como por ejemplo bajo reflujo, dando así un compuesto de fórmula (3).

En una forma de realización adicional del primer aspecto de la presente invención, el compuesto mencionado precedentemente de fórmula (2):



se prepara por medio del paso siguiente A1:
donde un compuesto de fórmula (1):



(1)

a) opcionalmente en solución en un solvente, como por ejemplo diclorometano,
se hace reaccionar con ácido nítrico y ácido sulfúrico, y luego

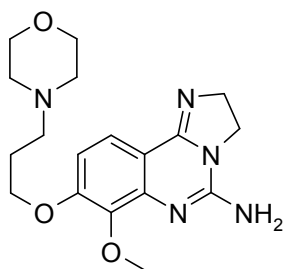
b) se agrega una base, como por ejemplo carbonato de potasio, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo metanol,

dando así un compuesto de fórmula (2).

En una forma de realización adicional del primer aspecto, la presente invención se relaciona con un método para preparar copanlisib (7), donde cada uno de dichos pasos A1, A2, A3, A4, A5, A6 y A7 como se muestra en el Esquema 3, *supra*, se describe *supra*.

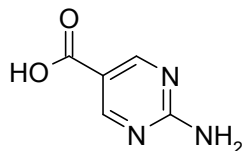
De acuerdo con un segundo aspecto, la presente invención se relaciona con compuestos intermediarios que son útiles en la preparación de copanlisib (7) y diclorhidrato de copanlisib (8).

En una forma de realización de dicho segundo aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto:



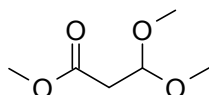
(6)

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



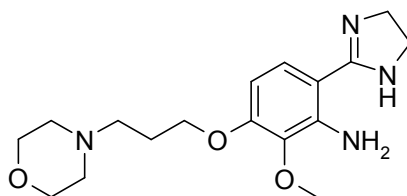
(6b)

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



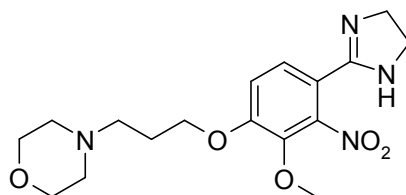
(6a)

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



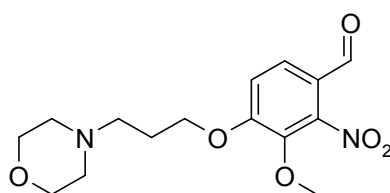
(5)

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



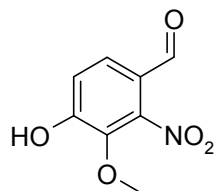
(4) .

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



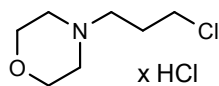
(3) .

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



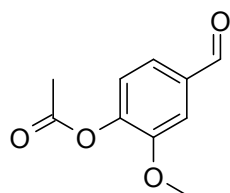
(2) .

En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



(2a) .

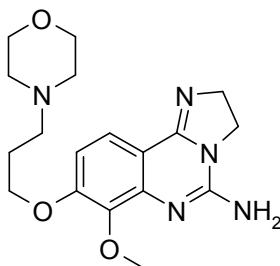
En una forma de realización de dicho segundo aspecto,
la presente invención se relaciona con un compuesto:



(1) .

De acuerdo con un tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de los compuestos intermediarios de dicho segundo aspecto para preparar copanlisib (7) y clorhidrato de copanlisib (8).

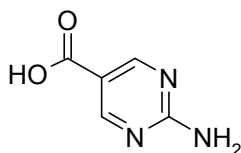
En una forma de realización del tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de:



(6)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

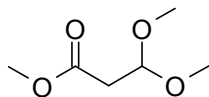
En una forma de realización del tercer aspecto adicional, la presente invención se relaciona con el uso de:



(6b)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

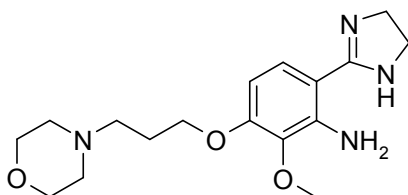
En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de:



(6a)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

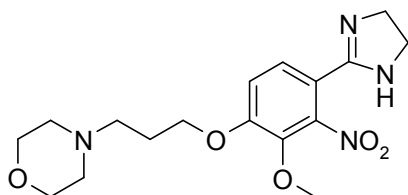
En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de:



(5)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de:

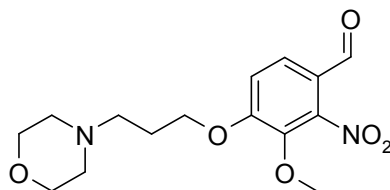


(4)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la

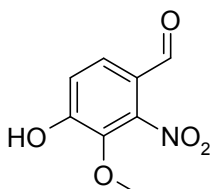
presente invención se relaciona con el uso de:



(3)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

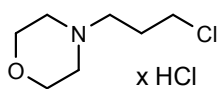
En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de:



(2)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

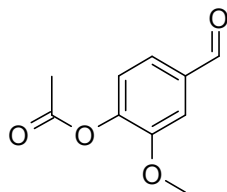
En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se relaciona con el uso de:



(2a)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

En una forma de realización de dicho tercer aspecto, la presente invención se relaciona con un compuesto:



(1)

para preparar copanlisib (7) o clorhidrato de copanlisib (8).

En el contexto de la presente invención el término "solvente", opcionalmente presente en cualquier paso de reacción del método de la invención, significa, según comprenderá un especialista en la materia, cualquier sustancia en la que se disuelvan otros materiales para formar una solución, como por ejemplo, sin que esto constituya limitación alguna: un solvente polar, como por ejemplo un solvente prótico polar, como por ejemplo agua, n-butanol, isopropanol, n-propanol, etanol, metanol, ácido fórmico o ácido acético, etc.; un solvente aprótico polar, como por ejemplo 1,4-dioxano, tetrahidrofurano, 1,2-dimetoxietano, acetona, acetonitrilo, dimetilformamida, sulfolano, piridina o dimetilsulfóxido, etc.; o un solvente no polare, como por ejemplo pentano, hexano, benceno, tolueno, éter dietílico, metiletilcetona, diclorometano, cloroformo, tetraclorometano, acetato de etilo, etc.; o cualquier mezcla de los solventes enumerados precedentemente.

Debe comprenderse que cualquier combinación de las definiciones provistas en las formas de realización

mencionadas precedentemente es posible en el contexto de la presente invención.

La invención se comprenderá en mayor profundidad por medio de los Ejemplos a continuación, que se proveen a modo ilustrativo de la presente invención. Los Ejemplos a continuación con constituyen limitación alguna a la presente invención como se describe en el presente texto y como se define en las reivindicaciones adjuntas al mismo.

SECCIÓN EXPERIMENTAL

Abreviaturas usadas:

Las siguientes abreviaturas usadas en los Ejemplos tienen los siguientes significados:

¹H-RMN espectroscopía por resonancia magnética nuclear de protón

(los desplazamientos químicos (δ) se proveen en ppm)

Ac	acetilo
Boc	tert-butiloxycarbonilo
bm	multiplete ancho
br	ancho
bs	singulete ancho
c-	ciclo-
d	doblete
dd	doblete de dobletes

DCM	diclorometano
DME	1,2-dimetoxietano
DIPE	éter diisopropílico
DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
DMF	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
EDCI	clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida
Eq	equivalente
ESI	ionización por electrorrociado
HATU	hexafluorofosfato de N-[(dimetilamino)(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)-metilen]-N-metilmetanaminio
Base de Hünig	N,N-diisopropiletilamina
m	multiplete
m.p.	punto de fusión en °C
MS	espectrometría de masa
MW	peso molecular
NaOtBu	tert-butóxido de sodio; 2-metilpropan-2-olato de sodio
NMP	N-metilpirrolidinona
RMN	espectroscopía por resonancia magnética nuclear: los desplazamientos químicos (δ) se proveen en ppm.
q	cuarteto

quin	quinteto
Rac	racémico
Rt	temperatura ambiente
r.t.	temperatura ambiente
RT	tiempo de retención en minutos
s	singulete
t	triplete
TBAF	fluoruro de tetrabutylamonio
TBTU	tetrafluoroborato de N-[(1H-benzotriazol-1- iloxi) (dimetilamino)metilen]-N- metilmetanaminio
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TMS	trimetilsililo
Ts	para-toluensulfonilo; (tosilo)
UPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento

EJEMPLOS

Ejemplo 1: Paso A1: Preparación de 4-hidroxi-3-metoxi-2-nitrobenzaldehído (2-nitro-vainillina) (2)

Se sintetizó 2-nitrovainillina (2) por medio de una nitración de flujo continuo de acetato de vainillina (1) en un microrreactor. Se agregaron 3,94 kg de ácido nítrico (65 % en peso) a 5,87 kg de ácido sulfúrico concentrado a 0°C (ácido de nitración). Se disolvieron

1,5 kg de acetato de vainillina en 2,9 kg de diclorometano (solución de acetato de vainillina). Ambas soluciones se hicieron reaccionar en un microrreactor con velocidades de flujo de aprox. 8,0 mL/min (ácido de nitración) y aprox. 4,0 mL/min (solución de acetato de vainillina) a 5°C. La mezcla de reacción se agregó directamente a 8 kg de agua a 3°C. Después de 3h las velocidades de flujo se incrementaron a 10 mL/min (ácido de nitración) y 5,0 mL/min (solución de acetato de vainillina). Después de otras 9 h se completó la reacción de flujo continuo. Las fases se separaron a temperatura ambiente, y la fase acuosa se extrajo con 2 L de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se lavaron con 2 L de bicarbonato de sodio saturado, y luego 0,8 L de agua. La solución en diclorometano se concentró al vacío hasta aprox. 3 L, se agregaron 3,9 L de metanol y se retiró aprox. el mismo volumen mediante destilación nuevamente. Se agregaron otros 3,9 L de metanol, y la solución se concentró a un volumen de aprox. 3,5 L.

Se agregaron 1,25 kg de metanol, seguidos por 2,26 kg de carbonato de potasio. La mezcla se agitó a 30°C durante 3h. Se agregaron 7,3 kg de diclorometano y 12,8 kg de ácido clorhídrico acuoso (10 % en peso) a < 30°C (pH 0,5 - 1). La mezcla se agitó durante 15 min, y las

fases se separaron. La fase orgánica se filtró, y la torta de filtrado se lavó con 0,5 L de diclorometano. La fase acuosa se extrajo dos veces con 4,1 kg de diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se concentraron al vacío hasta aprox. 4 L. Se agregaron 3,41 kg de tolueno, y la mezcla se concentró hasta un volumen final de aprox. 4 L. La mezcla se enfrió a 0°C. Después de 90 min la suspensión se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con tolueno frío y se secó para dar 0,95 kg (62 %).

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 3,84 (s, 3H), 7,23 (d, 1H), 7,73 (d, 1H), 9,74 (s, 1H), 11,82 (brs, 1H).

El espectro RMN también contiene señales del regioisómero 6-nitrovainillina (aprox. 10%):

δ = 3,95 (s, 3H), 7,37 (s, 1H), 7,51 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 11,11 (brs, 1H).

Ejemplo 2: Paso A2: Preparación de 3-metoxi-4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2-nitrobenzaldehído (3)

Se suspendieron 854 g de clorhidrato de 4-(3-cloropropil)morfolina en 19,4 L de acetonitrilo y la mezcla se agitó durante 50 minutos a temperatura ambiente. La mezcla se filtró, y el residuo se lavó con 0,7 L de acetonitrilo. El material filtrado se agregó a una suspensión de 700 g de 2-nitrovainillina y 1,96 kg de carbonato de potasio en 7 L de acetonitrilo a

temperatura ambiente durante un periodo de aproximadamente 2 h. La mezcla de reacción se calentó a reflujo, y se agitó a reflujo durante 3 h. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente, y se filtró. El residuo se lavó dos veces con acetonitrilo. El material filtrado se concentró bajo vacío y el residuo se disolvió en 5,6 L de acetato de etilo. Esta solución se lavó con 7 L de solución acuosa de cloruro de sodio 10 % en peso, luego 7,7 L de solución acuosa de cloruro de sodio 1%. Luego de la eliminación del solvente, el residuo viscoso de aproximadamente 1,14 kg se disolvió en 2,3 L de diclorometano, el solvente del siguiente paso.

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,97 (m, 2H); 2,36 (m, 4H); 2,45 (t, 2H); 3,56 (m, 4H); 3,85 (s, 3H); 4,27 (t, 2H); 7,51 (d, 1H); 7,87 (d, 1H); 9,80 (s, 1H).

Ejemplo 3: Paso A3: Preparación de 4-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-nitrofenoxi]propil}morfolina (4)

Se diluyeron 6,1 kg de la solución en diclorometano de la reacción previa (que contenía 5,25 mol de 3-metoxi-4-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2-nitrobenzaldehído; ejemplo 2) con 25,7 L de diclorometano. Durante un periodo de 10 minutos se agregaron 836 g de etilendiamina, y la mezcla de reacción se agitó durante

1 h a temperatura ambiente. Luego de enfriar a 0°C, se agregaron 2,476 kg de N-bromosuccinimida en tres porciones. La mezcla de reacción se calentó a 25°C a lo largo de 30 minutos y luego se enfrió nuevamente a 0°C. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 105 minutos. Se agregaron 2,3 L de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio, seguidos por 5,4 L de solución acuosa de hidróxido de sodio (20 % en peso) para ajustar la solución a pH 14. Se agregaron 5,8 L de agua, y la mezcla se calentó a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó, se lavó con 12,9 L de agua y se secó sobre 1 kg de sulfato de sodio. El material filtrado se evaporó (1,87 kg de residuo).

Este residuo se combinó con un segundo lote (1,83 kg), y se suspendió en 16 L de acetona. Se agregaron 13 L de n-heptano a temperatura ambiente a lo largo de 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h, luego se enfrió a 0°C y se agitó durante 2 h a 0°C. La suspensión se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con n-heptano y se secó para dar 2,9 kg (76 %).

^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 1,94 (m, 2H); 2,37 (bs, 4 H); 2,45 (t, 2H); 3,52 (m, 4H); 3,57 (m, 4H); 3,82 (s, 3H); 4,18 (t, 2H); 7,07 (bs, 1H); 7,33 (d, 1H); 7,48 (d, 1H).

Ejemplo 4: Paso A4: Preparación de 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-[3-(morfolin-4-il)propoxi]anilina (5)

Una mezcla de 625 g de 4-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-nitrofenoxi]propil}morfolina (4) en 5 kg de metanol (saturado con carbonato de potasio) y 63 g de catalizador (Pd 5%/Fe 1% sobre carbono, humedecido con agua) se agitó durante 24 h bajo 100 bar de presión de hidrógeno a 40 °C. El catalizador se retiró por filtración bajo atmósfera de gas inerte, y se lavó con metanol para dar 6,1 kg de solución de producto. Para el tratamiento posterior se combinaron varios lotes de soluciones de producto. El solvente se intercambió por tolueno mediante destilación al vacío. La solución de producto en tolueno se filtró a 75°C, y luego se concentró al vacío hasta precipitar el producto. La mezcla se filtró, los sólidos se lavaron con tolueno frío y se secó. La hidrogenación de 5 kg de 4-{3-[4-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-nitrofenoxi]propil}morfolina (4) dio 3,3 kg (71%).

¹H-RMN (400 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,88 (m, 2H); 2,36 (bs, 4 H); 2,44 (t, 2H); 3,26 (t, 2H); 3,57 (m, 4H); 3,66 (s, 3H); 3,82 (t, 2H); 4,02 (t, 2H); 6,25 (d, 1H); 6,70 (s, 1H); 6,90 (bs, 2H), 7,16 (d, 1H).

Ejemplo 5: Paso A5: Preparación de 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina (6)

Se agregaron 375 ml de trietilamina a 300 g de 6-(4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-2-metoxi-3-[3-(morfolin-4-il)propoxi]anilina (5) en 3 L de diclorometano. La solución se enfrió a 0°C, y se agregó una solución de 98 g de bromuro de cianógeno en 300 mL de diclorometano a lo largo de aprox. 0,5 h. La suspensión resultante se agitó durante 1h a entre -5 y 0°C, y luego 2 h a 10°C. La mezcla de reacción se lavó tres veces con 675 mL de solución acuosa saturada de bicarbonato de sodio. La fase orgánica se concentró al vacío. Se agregó 1,1 L de isopropanol y la mezcla se calentó a aprox. 75°C. La solución resultante se enfrió a temperatura ambiente durante la noche, y luego se enfrió a 5°C y se agitó durante 2 h. El producto se retiró por filtración, se lavó dos veces con isopropanol frío, y se secó, dando 230 g (70%).

¹H-RMN (500 MHz, d₆-DMSO): δ = 1,88 (m, 2H); 2,36 (bs, 4 H); 2,44 (t, 2H); 3,57 (m, 4H); 3,70 (s, 3H); 3,86 (m, 4H); 4,04 (t, 2H); 6,65 (bs, 2H); 6,69 (d, 1H); 7,40 (d, 1H).

Ejemplo 6: Paso A7: Preparación de ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico (6b)

Se disolvió 1 kg de 3,3-dimetoxipropanoato de metilo en 7 L de 1,4-dioxano. Se agregaron 1,58 kg de solución de metóxido de sodio (30 % en peso en metanol). La mezcla se calentó a reflujo, y se eliminaron aprox. 4,9 kg de destilado. La suspensión resultante se enfrió a temperatura ambiente, y se agregó 0,5 kg de formiato de metilo. La mezcla de reacción se agitó durante la noche, luego se agregó 0,71 kg de clorhidrato de guanidina, y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción luego se calentó a reflujo, y se agitó durante 2 h. Se agregaron 13,5 L de agua, seguidos por 0,72 kg de solución acuosa de hidróxido de sodio (45 % en peso). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otra 0,5 h, y luego se enfrió a 50°C. Se agregaron 0,92 kg de ácido clorhídrico acuoso (25 % en peso) hasta alcanzarse pH 6. Se agregaron cristales de siembra, y se agregaron otros 0,84 kg de ácido clorhídrico acuoso (25 % en peso) a 50°C hasta alcanzarse pH 2. La mezcla se enfrió a 20°C y se agitó durante la noche. La suspensión se filtró, los sólidos recogidos se lavaron dos veces con agua, luego dos veces con metanol, dando 0,61 kg (65%).

Se combinaron cuatro lotes producidos de acuerdo con el procedimiento precedente (total 2,42 kg). Se agregaron

12 L de etanol, y la suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente durante 2,5 h. La mezcla se filtró. Los sólidos recogidos se lavaron con etanol y se secó al vacío para dar 2,38 kg.

A 800 g de este material se agregaron 2,5 L de diclorometano y 4 L de agua, seguidos por 1375 mL de diciclohexilamina. La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente y se filtró. Los sólidos recogidos se descartaron. Las fases del material filtrado se separaron, y la fase orgánica se descartó. Se agregaron 345 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio (45 % en peso) a la fase acuosa. La fase acuosa se extrajo con 2,5 L de acetato de etilo. Las fases se separaron y la fase orgánica se descartó. El valor del pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 usando aprox. 500 mL de ácido clorhídrico (37 % en peso). La mezcla se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secó, dando 405 g.

Los 405 g se combinaron con un segundo lote de calidad comparable (152 g). Se agregaron 2 L de acetato de etilo y 6 L de agua, seguidos por 480 mL de solución acuosa de hidróxido de sodio (45 % en peso). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 30 minutos. Las fases se separaron. El pH de la fase acuosa se ajustó a pH 2 con aprox. 770 mL de ácido clorhídrico acuoso (37

% en peso). La mezcla se filtró, y los sólidos recogidos se lavaron con agua y se secó para dar 535 g. ^1H -RMN (400 MHz, d_6 -DMSO): δ = 7,46 (bs, 2H); 8,66 (s, 2H), 12,72 (bs, 1H).

Ejemplo 7: Paso A6: Preparación de copanlisib (7):

Una mezcla de 600 g de 7-metoxi-8-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina, 306 g de ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico, 204 g de N,N-dimetil-4-aminopiridina, 480 g de clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida y 1500 g de N,N-dimetilformamida se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. La mezcla se filtró, la torta de filtrado se lavó con N,N-dimetilformamida y luego etanol. Los sólidos recogidos se secaron al vacío para dar 769 g de copansilib (96 %).

Ejemplo 8: Paso A8: Preparación de diclorhidrato de copanlisib (8):

A una suspensión de 366 g de copanlisib en 1015 g de agua, se agregaron 183 g de solución acuosa de ácido clorhídrico (32%) manteniendo la temperatura a 20°C ($\pm$ 2°C) hasta alcanzarse un pH de entre 3 y 4. La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante más de 10min., se filtró y la torta de filtrado se lavó con otros 82 g de agua. El material filtrado se ajustó a pH

entre 1,8 y 2,0 usando solución acuosa de ácido clorhídrico (32%). La mezcla se agitó durante 10 minutos a temperatura ambiente, se agregaron 146 g de etanol (100%) y se agitó durante otros 10 minutos. Se agregó 1 g de cristales de siembra, seguido por 1592 g de etanol a lo largo de 5 h. La sustancia resultante se retiró mediante filtración, se lavó con una mezcla de agua-etanol y se secó al vacío para dar 410 g (97%) de diclorhidrato de copanlisib.

^1H -RMN (500 MHz, d_6 -DMSO): δ = 2,32 (m, 2H); 3,11 (m, 2H); 3,29 (m, 2H); 3,48 (m, 2H); 3,83 (m, 2H), 3,98 (m, 2H); 4,00 (s, 3H); 4,19 (t, 2H); 4,37 (t, 2H); 4,47 (t, 2H); 7,39 (d, 1H); 7,54 (s, 2H); 8,21 (d, 1H); 8,97 (s, 2H); 11,1 (bs, 1H); 12,6 (bs, 1H); 13,4 (bs, 1H).

HPLC: fase estacionaria: XBridge Shield (150 mm, 3,0 mm ID, 3,5 μm de tamaño de partícula): fase móvil A: 20 mmol de dodecilsulfato de sodio y 4,0 mL de ácido fosfórico (85%) / 1 L de agua; fase móvil B: 20 mmol de dodecilsulfato de sodio y 4,0 mL de ácido fosfórico (85%) / L de acetonitrilo / agua (8:2 V/V); detección UV a 250 y 210 nm; temperatura de horno: 25°C; volumen de inyección: 3,0 μL ; flujo 0,5 mL/min; gradiente lineal en 3 pasos: 40% B $\rightarrow$ 50% B (5 min), 50 % B $\rightarrow$ 65% B (25 min), 65% B $\rightarrow$ 100 % B (5 min), 10 minutos de pausa a 100% B; pureza: >99,7% 99,75 (RT=27,1 min),

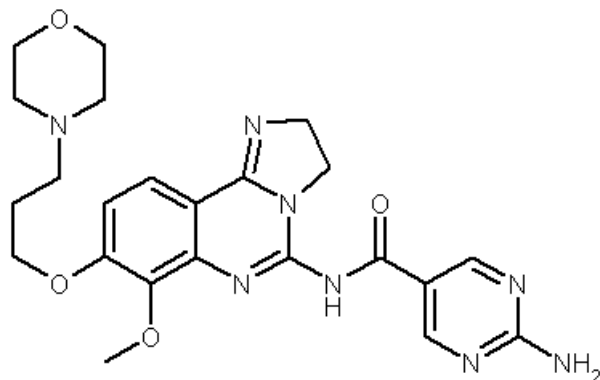
subproductos potenciales relevantes: ácido 2-aminopirimidin-5-carboxílico a RRT (tiempo de retención relativo) de 0,09 (2,4 min) típicamente <0,10 %, 4-dimetilaminopirimidina RRT 0,28 (7,6 min): típicamente <0,03 %, subproducto 1 RRT 1,03 (27,8 min): típicamente <0,03 %, 7-metoxi-8-(3-morfolin-4-ilpropoxi)-2,3-dihidroimidazo[1,2-c]quinazolin-5-amina RRT 1,14 (31,0 min): típicamente <0,03 %, subproducto 6 RRT 1,24 (33,6 min): típicamente <0,15 %,

Método HPLC adicional para determinar 2-amino-N-{3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}pirimidin-5-carboxamida piramida: fase estacionaria: XBridge Shield (150 mm, 3,0 mm ID, 3,5 µm de tamaño de partícula): fase móvil A: 2,0 mL de ácido trifluoroacético / 1 L de agua; fase móvil B: 2,0 mL de ácido trifluoroacético / L de acetonitrilo; detección UV a 250 nm; temperatura de horno: 20°C; volumen de inyección: 1,0 µL; flujo 0,5 mL/min; gradiente lineal en 2 pasos: 0% B -> 25% B (20 min), 25 % B -> 35% B (5 min), 5 minutos de pausa a 35% B; BAY 80-6946 RT=15,0 min,

2-amino-N-{3-(2-aminoetil)-8-metoxi-7-[3-(morfolin-4-il)propoxi]-4-oxo-3,4-dihidroquinazolin-2-il}pirimidin-5-carboxamida RRT 1,07 (16,5 min): típicamente <0,10 %.

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar copanlisib (7):

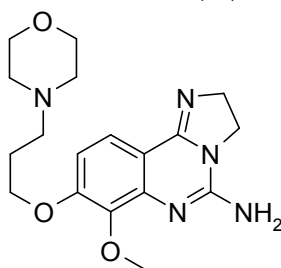


(7),

que comprende los siguientes pasos:

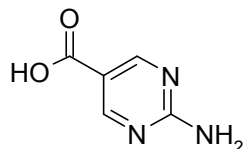
paso A6:

donde un compuesto de fórmula (6):



(6)

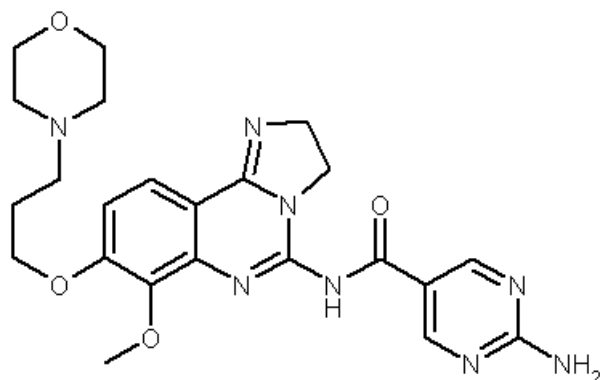
se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (6b):



(6b)

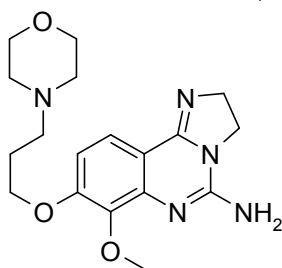
opcionalmente en presencia de un catalizador, como por ejemplo N,N-dimetil-4-aminopiridina, opcionalmente en presencia de un agente de acoplamiento, como por

ejemplo clorhidrato de N-[3-(dimetilamino)propil]-N'-etilcarbodiimida, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo N,N-dimetilformamida, dando así copanlisib (7):



(7) ;

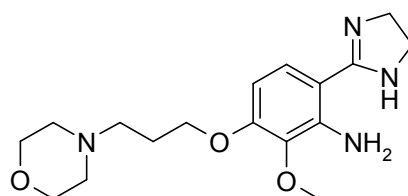
donde dicho compuesto de fórmula (6):



(6)

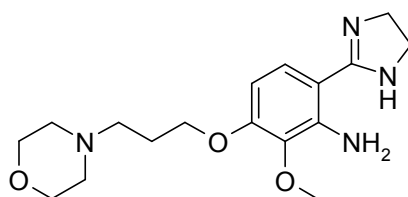
se prepara por medio del paso siguiente A5:

donde un compuesto de fórmula (5):



(5)

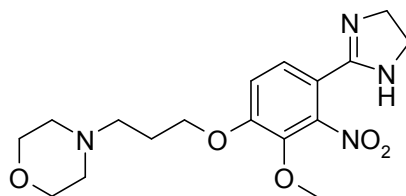
se hace reaccionar, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo trietilamina, con un agente de anelación, como por ejemplo bromuro de cianógeno, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo diclorometano, dando así un compuesto de fórmula (6) ; donde dicho compuesto de fórmula (5):



(5)

se prepara por medio del paso siguiente A4:

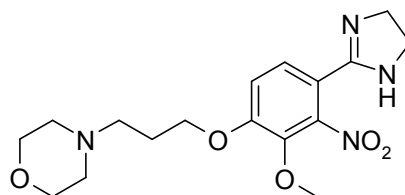
donde un compuesto de fórmula (4):



(4)

se hace reaccionar con hidrógeno en presencia de un catalizador de paladio 5%/hierro 1% sobre carbono que está humedecido con agua, en un solvente, como por ejemplo metanol, dando así un compuesto de fórmula (5).

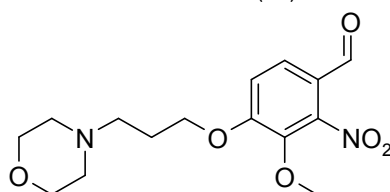
2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, donde dicho compuesto de fórmula (4):



(4)

se prepara por medio del paso siguiente A3:

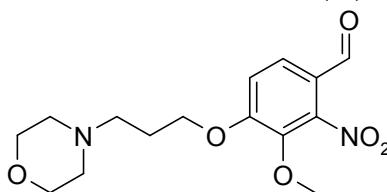
donde un compuesto de fórmula (3):



(3)

se hace reaccionar con etilendiamina, opcionalmente en presencia de N-bromosuccinimida, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo diclorometano, dando así un compuesto de fórmula (4).

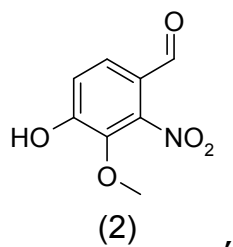
3. El método de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, donde dicho compuesto de fórmula (3):



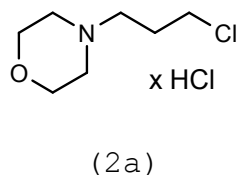
(3)

se prepara por medio del paso siguiente A2:

donde un compuesto de fórmula (2):

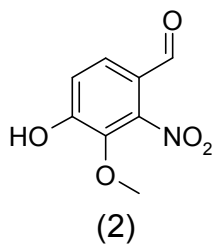


opcionalmente en un solvente, como por ejemplo acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, como por ejemplo carbonato de potasio, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula (2a):

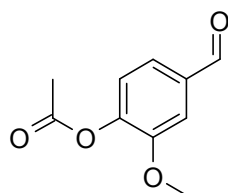


opcionalmente en un solvente, como por ejemplo acetonitrilo, opcionalmente con calentamiento, como por ejemplo bajo reflujo, dando así un compuesto de fórmula (3).

4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho compuesto de fórmula (2):



se prepara por medio del paso siguiente A1:
donde un compuesto de fórmula (1):



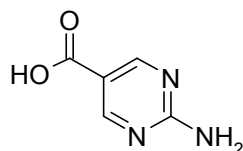
(1)

a) opcionalmente en solución en un solvente, como por ejemplo diclorometano,
se hace reaccionar con ácido nítrico y ácido sulfúrico, y luego

b) se agrega una base, como por ejemplo carbonato de potasio, opcionalmente en un solvente, como por ejemplo metanol,

dando así un compuesto de fórmula (2).

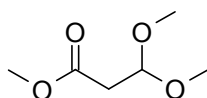
5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde dicho compuesto de fórmula (6b):



(6b)

se prepara por medio del paso siguiente A7:

donde un compuesto de fórmula (6a):



(6a)

a) se hace reaccionar con una base, como por ejemplo metóxido de sodio, opcionalmente en un solvente,

como por ejemplo 1,4-dioxano, con calentamiento,
como por ejemplo bajo reflujo, luego,

b) después de enfriar, como por ejemplo a temperatura ambiente, se agrega formiato de metilo, luego

c) se agrega clorhidrato de guanidina, luego se calienta, como por ejemplo bajo reflujo, luego,

d) se agrega agua y una solución acuosa de una base, como por ejemplo hidróxido de sodio, luego se calienta, luego,

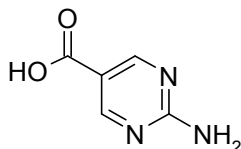
e) se agrega una solución acuosa de un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico,

f) se agrega una amina, como por ejemplo diciclohexilamina, y se filtra, luego

g) se agrega una solución acuosa de una base fuerte, como por ejemplo hidróxido de sodio, luego

h) se agrega una solución acuosa de un ácido mineral, como por ejemplo ácido clorhídrico

dando así un compuesto de fórmula (6b):

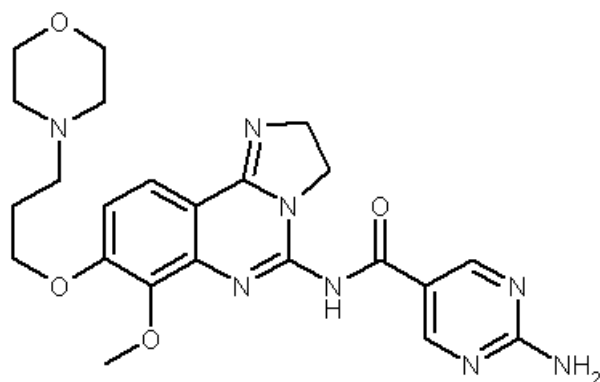


(6b),

que opcionalmente se purifica antes del siguiente paso.

6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende además el paso siguiente A8:

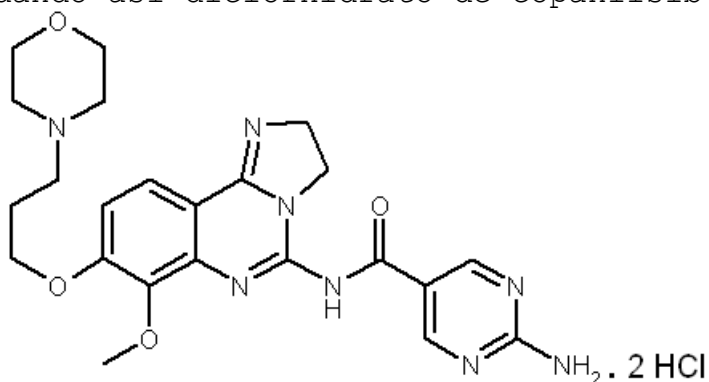
donde copanlisib, de fórmula (7):



(7)

se hace reaccionar con cloruro de hidrógeno,
opcionalmente ácido clorhídrico,

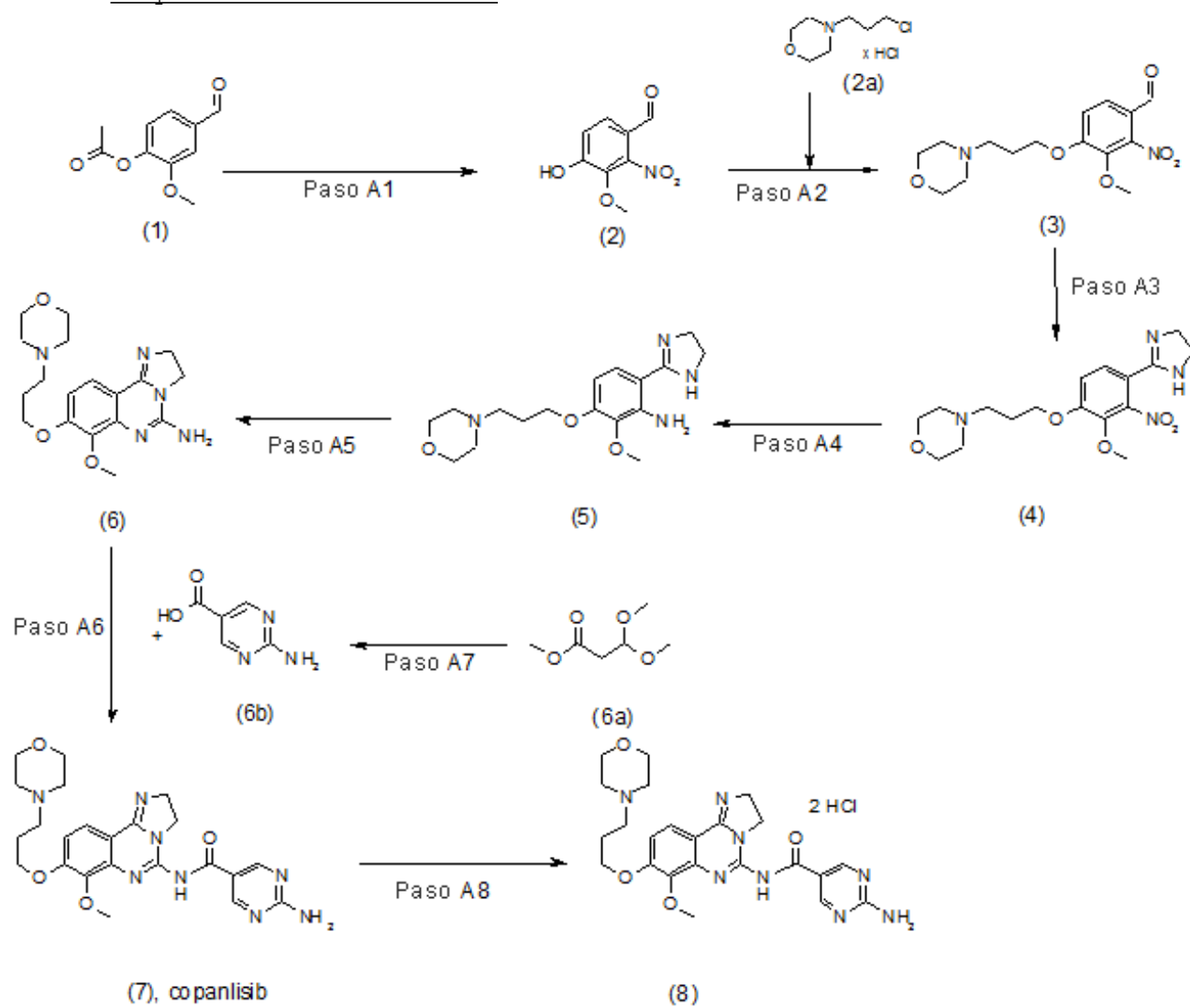
dando así diclorhidrato de copanlisib (8):



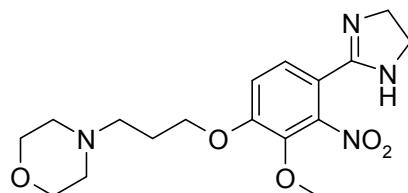
(8) .

7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, donde copanlisib se prepara por medio de los siguientes pasos mostrados en el Esquema de Reacción 3, *infra*:

Esquema de Reacción 3:

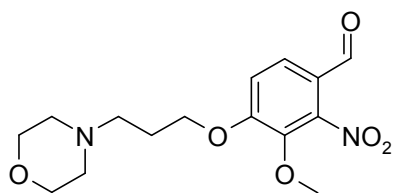


8. Un compuesto seleccionado entre:



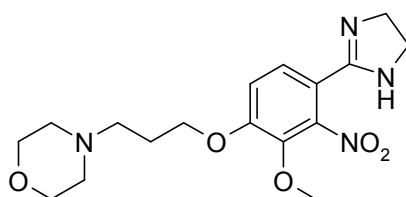
(4)

; y



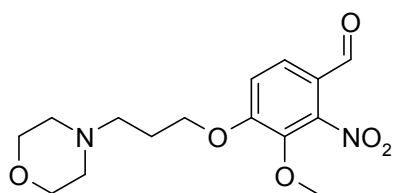
(3) .

9. El uso de un compuesto seleccionado entre:



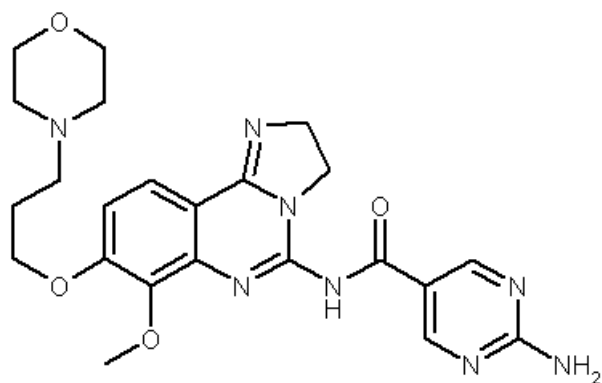
(4)

; y



(3) ;

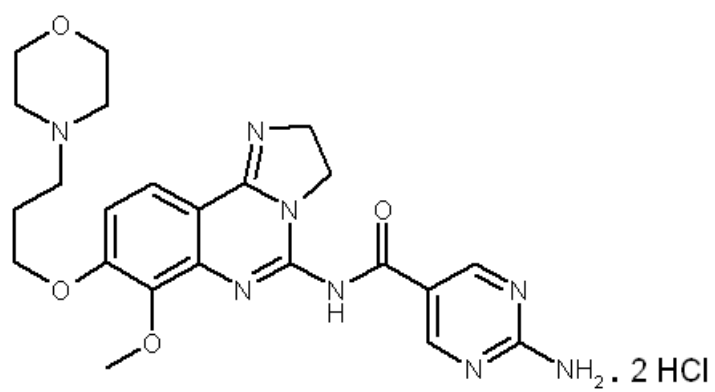
para preparar copanlisib (7):



(7) ,

o

diclorhidrato de copanlisib (8):



(8) .

SÍNTESIS DE COPANLISIB Y SU SAL DICLORHIDRATORESUMEN

La presente invención se relaciona con un nuevo método para preparar copanlisib, y diclorhidrato de copanlisib, con nuevos compuestos intermediarios, y con el uso de dichos nuevos compuestos intermediarios para la preparación de copanlisib.